Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr.med.K.-H.Weis

Die Wirkung von Anaesthetika auf menschliche Bronchialmuskulatur in vitro

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Wulf Holger Skrobek
aus Dresden

Würzburg, den 25.2.1980

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr.med.K.-H.Weis

Die Wirkung von Anaesthetika auf menschliche Bronchialmuskulatur in vitro

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Wulf Holger Skrobek

aus Dresden

Würzburg, den 25.2.1980

Referent:	Professor Dr. med. K.-H. Weis
Korreferent:	Professor Dr. med. Th. Hockerts
Dekan:	Professor Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 20.5.1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0145

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1.EINLEITUNG Seite 1

2.MATERIAL und METHODEN Seite 3

3.ERGEBNISSE Seite 6

4.DISKUSSION Seite 13

5.ZUSAMMENFASSUNG Seite 18

6.ABBILDUNGEN Seite 19

7.LITERATURVERZEICHNIS Seite 28

E I N L E I T U N G

Die Reaktion der Bronchial-Motorik auf Anaesthtika interessiert den klinisch tätigen Anaesthesisten grundsätzlich,da ein auftretender Bronchospasmus im Verlauf einer Narkose eine zwar seltene,aber ernste Komplikation darstellt.

Der komplizierte Regulationsmechanismus des Bronchomotorentonus bietet viele Möglichkeiten der Beeinflussung durch Pharmaka.So gibt Aviado (4) mehrere mögliche Mechanismen und Angriffspunkte (ZNS,Axon-Reflexe,autonome Ganglien,adrenerge und cholinerge Rezeptoren,Antigen-Antikörper-Reaktionen und muskuläre Reaktionen) für Pharmaka an,die den Bronchialmuskeltonus beeinflussen können.Am Zentralen Nerven-System zum Beispiel löst Halothan,Aether,Nicotin,mechanische Reizung und Bluthochdruck bronchokonstriktorische Aktivitäten aus.An autonomen Ganglien hingegen führen Aether,Nikotin und mechanische Reize zu einer Erhöhung der bronchodilatatorischen Impulse.Die verschiedensten Faktoren alleine oder aber im Zusammenspiel können unter Gabe von Pharmaka zu Bronchokonstriktion oder Dilatation der Bronchialmuskulatur führen.

Trotz der großen Zahl tierexperimenteller und klinischer Untersuchungen,die die Bedeutung der Fragestellung belegen,bleiben die Angaben zur Wirkung von Anaesthetika auf den Tonus menschlicher Bronchialmuskulatur meist unterschiedlich.Schon an dieser Stelle sei auf die Problematik der Speziesunterschiede beim Tierexperiment hinsichtlich der Empfindlichkeit gegenüber Pharmaka,verschiedener Innervationsmuster,Enzymsysteme und anderer anatomisch-physiologischer Differenzen hingewiesen.

Bereits 1938 wurde an Katzen beobachtet,daß Barbiturate Bronchospasmen hervorrufen können (11).Klinisch relevant wurde diese Beobachtung,als Mayrhofer nach Messungen des Atemwegwiederstandes an Meerschweinchen 1954 die Anwendung von Thiopental bei Asthmatikern für kontraindiziert hielt (28).Im Zusammenhang mit der Neuroleptanalgesie fanden einige Autoren nach Fentanyl eine Bronchokonstriktion (7,17,35) andere hingegen nicht (3,6,24). Über die Wirkung von Dehydrobenzperidol auf die Bronchialmotorik lassen sich ebenfalls keine sicheren Aussagen machen (13,18).Die bisherigen Arbeiten über Ketamin zeigten im Tierversuch eine bronchodilatatorische Wirkung,die auch klinisch beobachtet wurde (8,16,19,26,45), jedoch ist der Wirkungsmechanismus umstritten.

Inhalationsnarkotika,wie Halothan und Enflurane,gelten im allgemeinen als Bronchodilatatoren (1,4,40);jedoch sind die bisherigen Ergebnisse nicht einheitlich.Für Halothan beispielsweise sind bronchodilatatorische (15, 20,21),bronchokonstriktorische (12,30) und fehlende Wirkungen (10,29,33) auf die Atemwegswiderstände beschrieben.Als Wirkungsmechanismen werden die Stimmulation der beta-Rezeptoren (15,20,23) und unspezifische Effekte diskutiert.

Um die Wirkungen gebräuchlicher Narkosemittel auf den Tonus der Bronchialmuskulatur zu erfassen,wurde frisches Resektionsmaterial menschlicher Bronchialmuskulatur in vivo untersucht.

M A T E R I A L und M E T H O D E N

Aus frischem Resektionsmaterial von Patienten,die sich wegen eines Tumors oder einer Tuberkulose einer Lungen-Resktion in der Thoraxchirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Würzburg unterziehen mußten,wurden makroskopisch unauffällige Bronchusabschnitte der dritten bis fünften Generation entnommen und in Spiralstreifen geschnitten.Diese blieben bis zum Versuch in einer Tyrode-Lösung von 4°Celsius.Für die Untersuchungen kammen die Spiralstreifen in ein konstant auf 37°Celsius temperiertes,100 ml fassendes Organbad.Die Spannungsänderungen des Spiralstreifens wurden mit einem Dehnungsmeßstreifen der Firma SWEMA,Stockolm gemessen.Die isometrisch gemessenen Spannunsänderungen wurden mit einem HELLIGE TF 19 verstärkt und durch einen LAUMANN-Schreiber fortlaufend registriert(Versuchsanordnung: Abbildung 1;Orginalregistrierung für Thiopental und für Enflurane:Abbildung 2 und 3).Als Organbadlösung, welche mit 95 % O_2 und 5 % CO_2 durchperlt wurde,diente Tyrode mit konstantem pH-Wert von 7,34 folgender Zusammensetzung:NaCl 77,26 g,KCl 3,58 g,CaCl 3,68 g,MgCl 1,0 g, $NaHCO_3$ 10,0 g,NaH_2PO_4 0,5 g, und Glucose 10,0 g bezogen auf 10 l Lösung.Die verwendete Lösung wurde während der Durchführung der Versuche in Stichproben analysiert.Organbad und Überlaufgefäß waren bei den Versuchen mit Halothan und Enflurane in einem gasdichten Behälter untergebracht.

Nachdem sich bei geeigneter Vorspannung ein stabiler Ruhetonus eingestellt hatte,wurde die Vitalität und Kontraktionskraft des Präparates durch Zusatz von Kalium-Tyrode-Lösung,welche eine Depolarisation auslöst, geprüft(KCl 114,24 g,CaCl 3,68 g,MgCl 1,0 g,$NaHCO_3$ 10,0 g, NaH_2PO_4 0,5 g und Glucose 10,0 g bezogen auf 10 l Lösung).Wenn sich nach mehrmaliger Spülung mit Tyrode erneut der Ruhetonus eingestellt hatte,wurden die Phar-

maka im Sinne einer kummulativen Dosis-Wirkungskurve (44) dem Organbad zugesetzt.Die nächst höhere Dosis erfolgte erst nach sicher erkennbarer Plateaubildung bei der Registrierung.Die volatilen Anaeshetika wurden durch Aufsättigung des Carbogengases mittels neu geeichter Vaporen der Firma DRAEGER dem Organbad mit einem Flow von 4 l/Min beigegeben.Die Äquillibrierungszeit nach jeder Dosis-Erhöhung betrug dreißig Minuten,da diese Zeit zur sicheren Äquillibrierung sogar gerüttelter Tyrode (9) ausreicht.Die Wirkungsmaxima wurden dadurch immer erreicht.

Die beta-Rezeptoren wurden mit Propranolol (Dociton 2×10^{-5} g/ml) blockiert.Eine Bronchokonstriktion wurde mit Histaminhydroclorid (2×10^{-5} g/ml) oder Carbachol ($1{,}25 \times 10^{-6}$ g/ml) erzeugt.

Alle Spannungsänderungen nach Pharmaka-Gabe beziehen sich auf den Ausgangswert,d.h. entweder den Ruhetonus oder die Amplitude der ausgelösten Kontraktion.

Die Dosis-Wirkungskurven wurden nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate berechnet,wobei den experimentell gefundenen Werten eine Funktion der allgemeinen Form $y = a \times e^{b \times X} + c$ approximiert wurde (44).Die errechnete Funktion wurde für jedes Medikament graphisch dargestellt.Die einzelnen Punkte wurden mit der Dosis-Wirkungskurve korreliert und der Korrelationskoeffitient errechnet.Die Rechnungen wurden im Rechenzentrum der Universität Würzburg mit Hilfe eines Großrechners der Firma TELEFUNKEN vom Typ 440 durchgeführt.

Folgende Substanzen wurden untersucht :
1.Fentanyl der Firma JANSEN,Düsseldorf
2.Dehydrobenzperidol der Firma JANSEN,Düsseldorf

3.Thiopental (Trapanal) der Firma BYK GULDEN,Konstanz
4.Ketamin (Ketanest) der Firma PARKE-DAVIS,München
5.Halothan der Firma HOECHST,Frankfurt/Main
6.Enflurane der Firma ABBOTT,Ingelheim/Rhein

E R G E B N I S S E

1.Fentanyl
in Dosen von 1 x 10^{-9} g/ml bis 1 x 10^{-6} g/ml blieb ohne Wirkung.

Histamin führte stets zu einer Kontraktion des Präparates. Ausgehend von der erhöhten Spannungslage blieb Fentanyl in aufsteigender Dosierung von 1 x 10^{-9} g/ml bis 1 x 10^{-6} g/ml wieder ohne Einfluß.

Die Kontraktion nach Depolarisation mit kaliumreicher Tyrodelösung ergab für denselben Spiralstreifen bei konstanter Vorspannung stets reproduzierbar die gleiche Kontraktionsamplitude.Fentanyl beeinflußte die Kontraktilität nicht.

2.Dehydrobenzperidol (Abbildung 4)

Dehydrobenzperidol in aufsteigender Dosierung von 1 x 10^{-6} g/ml bis 1 x 10^{-5} g/ml änderte in keinem Versuch den Tonus der Bronchialmuskulatur.Dagegen wurde die durch Histamin erhöhte Spannungslage durch steigende Dosen von Dehydrobenzperidol zuverlässig relaxiert (Abb.4).

Ausgehend von den Mittelwerten ließ sich für den beschriebenen Zusammenhang die Funktion $y = -25,7 \times e^{0,07} - 21,9$ errechnen.Der Korrelationskoeffizient der Punkte zur errechneten Kurve für die Versuche mit Dehydrobenzperidol ist mit $r = 0,992$ sehr hoch.

Die sich anschliessende Kaliumdepolarisation ergab im Mittel 30 % des Ausgangswertes.Nach mehrmaliger Spülung des Organbades mit Tyrode-Lösung und Abwarten von circa dreißig Minuten war die anfangs erzielte Kontraktionskraft des Präparates wieder vorhanden.

3.Thiopental (Abbildung 5)

Dosen von 1×10^{-5} g/ml, 2×10^{-5} g/ml, 4×10^{-5} g/ml, 8×10^{-5} g/ml und $1{,}6 \times 10^{-4}$ g/ml zeigten keine Wirkung.

Die nach Histamingabe erreichte Spannungserhöhung konnte durch Thiopental in den genannten Dosen sicher gesenkt werden.Die Dosisabhängigkeit läßt sich aus der in Abbildung 5 dargestellten Kurve entnehmen.Diese Kurve folgt der Funktion $y = 174{,}7 \times e^{-0{,}004} - 174{,}6$ und weist ebenfalls einen hohen Korrelationskoeffizienten von $r = 0{,}999$ auf.

Die nach Thiopentalexposition mit Kalium-Tyrode durchgeführte Depolarisation ergab im Mittel nur 20 % der ursprünglichen Kontraktionskraft.Auch hier führte mehrmalige Spülung mit Tyrode-Lösung und dreißigminütiges Abwarten wieder zur selben Kontraktionskraft wie zu Versuchsbeginn.

4.Ketamin (Abbildung 6)

Ketamin zeigte in Dosen von 1 x 10^{-5} g/ml bis 1 x 10^{-3} g/ml keine Wirkung auf den stabilen Ruhetonus der Bronchialmuskulatur.

Ketamin führte dosisabhängig (1 x 10^{-5} g/ml bis 1,6 x 10^{-4} g/ml) zu einer Erschlaffung der histamininduzierten Bronchokonstriktion.Abbildung 6 zeigt die Kurve der Funktion $y = 174,2 \times e^{-0,003} - 174,1$.Der Korrelationskoeffizient dieser Werte betrug r = 0,994.

Anders als Dehydrobenzperidol und Thiopental beeinträchtigte die vorherige Gabe von Ketamin die Kontraktionskraft nach Kaliumdepolarisation nicht.

5.Halothan (Abbildung 7)

Halothan in Konzentrationen von 0,5 Vol.%,1,0 Vol.%, 2,0 Vol.% und 4,0 Vol.% relaxierte den Tonus des Spiralstreifens dosisabhängig.Die ermittelten Werte ergaben eine Kurve,die der Funktion $y = 45,527 \times e^{54,961} - 0,41917$ folgte,wobei der Korrelationskoeffizient $r = 0,998$ betrug.

Halothan senkte zuverlässig und dosisabhängig einen durch Carbachol erhöhten Tonus der Bronchialmuskulatur. Für die Wirkung des Halothans unter diesen Bedingungen ergibt sich die Funktion $y = 162,92 \times e^{61,602} - 0,11680$ bei einer wiederum hohen Korrelation von $r = 0,998$ (Abbildung 7).

Nach mehrfachen Spülungen des Organbades und bei stabilem Ruhetonus erfolgte eine Blockade der beta-Rezeptoren mit 2×10^{-6} g/ml Propranolol.Anschliessend wurde der oben aufgeführte Untersuchungsgang wiederholt.Die Ergebnisse änderten sich nicht.Die komplette beta-Rezeptorenblockade wurde durch fehlende Tonusabnahme nach Gabe von 1×10^{-6} g/ml Adrenalin bestätigt.

6.Enflurane (Abbildung 8)

Enflurane in Konzentrationen von 1,0 Vol.%,2,0 Vol.%, 4,0 Vol.% und 6,0 Vol.% relaxierte den Tonus dosisabhängig.Die ermittelten Werte ergaben eine Kurve,die der Funktion $y = 18,448 \times e^{81,455} - 0,40725$ folgte,wobei der Korrelationskoeffizient r = 0,994 betrug.

Enflurane senkte zuverlässig und dosisabhängig einen durch Carbachol ($1,25 \times 10^{-6}$ g/ml) erhöhten Tonus der Bronchialmuskulatur.Für die Wirkung des Enfluranes unter diesen Bedingungen ergibt sich die Funktion $y = 88,304 \times e^{10,365} - 0,0815$ bei einer Korrelation von r = 0,99.

Eine vorherige Blockade mit Propranolol in einer Konzentration von 2×10^{-6} g/ml veränderte die Ergebnisse nicht.

7.Halothan und Enflurane,bezogen auf die "Minimale Alveoläre Konzentration"

Um die festgestellten Wirkungen der getesteten volatilen Anaesthetika miteinander vergleichen zu können,ist die Zugrundelegung klinisch aequipotenter Dosen unerläßlich. Mit der von Eger und Saidman (39) erarbeiteten "Minimalen Alveolären Konzentration" ist dies möglich.

Definitionsgemäß ist die "Minimale Alveoläre Konzentration" eines volatilen Anaesthetikums die alveoläre Konzentration im steady-state,bei der 50 % der narkotisierten Patienten einen Hautschnitt tolerieren.Als "Minimale Alveoläre Konzentration" wurden für Halothan 0,78 Vol.%, für Enflurane 1,68 Vol.%zugrunde gelegt.

Die Abbildung 9 zeigt den Vergleich der bronchodilatatorischen Potenz von Halothan und Enflurane unter Berücksichtigung der "Minimalen Alveolären Konzentration". Halothan hat den stärkeren Effekt.

D I S K U S S I O N

Auf die Komplexität der Regulation des Bronchomotorentonus wurde eingangs bereits hingewiesen.Da der zu einem Zeitpunkt herrschende Spannungszustand der Bronchialmuskulatur nur als Summation aller Einflüsse auf eine gemeinsame Endstrecke angesehen werden muß,bedarf es der Analyse der bisher bekannten Einzelkomponenten,soweit dies möglich ist.

Der klinischen Prüfung kann selbst bei maximaler Invasivität und höchstem technischen Aufwand eine exakte Trennung aller Effekte und ihrer Ursachen nicht gelingen. Tierversuche eignen sich hierzu auf Grund mannigfaltiger Speziesunterschiede nur bedingt.So ist das Meerschweinchen - ein häufig verwendetes Laboratoriumstier - als "Bronchospasmustier par exellence" zu bewerten,bei dem allein die Instrumentierung zu Bronchokonstriktion führt.Bei der Katze ist Histamin wirkungslos,beim Pferd hingegen führt es zu Bronchodilatation.Ob andererseits Untersuchungen der Resistance bei Patienten mit extrakorporalem Kreislauf mit seinen vielfältigen Einflüssen auf das Gesamtindividuum repräsentativ sein können, ist ebenfalls unklar (29,33).

Die in-vitro-Untersuchung am menschlichen Streifenpräparat bietet die Möglichkeit,die dierekten Wirkungen von Pharmaka auf den glatten Bronchialmuskel zu untersuchen.Selbstverständlich findet bei der Bewertung der Ergebnisse die in- vitro-Untersuchung da ihre Grenzen, wo die Regulationsmechanismen des ganzen Individuums die Wirkung der Pharmaka in vivo beeinflussen können.Zur Analyse der Einzelkomponente "direkte Wirkung auf die glatte Muskulatur des Bronchialbaumes" scheint die in-vitro-Untersuchung nach dem vorher Gesagten geeignet

und als Baustein im Gesamtmosaik zum Verständnis der Bronchomotorenregulation wertvoll zu sein.

Fentanyl zeigte keinen direkten Effekt auf den isolierten menschlichen Bronchialmuskel.Dieses Ergebnis steht im Einklang mit Untersuchungen der Autoren,die dem Fentanyl als Opiat eine den Tonus des Parasympathikus steigernde,zentrale Wirkung zuschreiben (7,35).Das Ausbleiben einer Konstriktion durch Fentanyl nach Vorbehandlung mit Atropin bestätigt dies.Weder Membranpotential, noch Rezeptoren,noch andere Angriffspunkte im kontraktilen Vorgang dürften durch Fentanyl beeinflußt werden. Unter Berücksichtigung der Wirkung von Fentanyl auf vegetative und zentrale Zentren durch entsprechende Praemedkation scheinen die Bedenken gegen die Neuroleptanalgesie bei Asthmatikern nicht mehr berechtigt, zumindest wenn andere Narkoseverfahren aus anderen Gründen ausscheiden.

Der klassische Partner des Fentanyls bei der Neuroleptanalgesie,das Dehydrobenzperidol,beeinträchtigt ebenfalls den Ruhetonus der Bronchialmuskulatur nicht direkt. Bei einem durch Histamin erhöhten Spannungszustand dagegen wirkt Dehydrobenzperidol dosisabhängig und zuverlässig relaxierend.Ob dieser Effekt auf die dem Dehydrobenzperidol zugeschriebene alpha-Rezeptoren blockierende Wirkung zurückzuführen ist,bleibt noch unklar.Die Wirkung reicht circa dreißig Minuten über die Pharmakaexposition hinaus.Ebenso wäre dies durch die bei physiologischem pH-Wert gute Lipoidlöslichkeit und intracelluläre Anreicherung der Substanz oder eine Bindung an Zellorganellen oder einen Rezeptor denkbar (5).Dies dürfte klinisch bei der relativ langen Halbwertzeit des Dehydrobenzperidol bei Patienten mit Bronchokonstriktion oder Asthmatikern ein wünschenswerter Nebeneffekt sein.Die Kombinatio von Fentanyl und Dehydrobenzperidol bei der klas-

sischen Neuroleptanalgesie scheint nach diesen Ergebnissen und Überlegungen bei Patienten mit Neigung zu Bronchokonstriktion sinnvoll zu sein.

Auch Thiopental vermag den Ruhetonus des isolierten menschlichen Bronchialmuskelstreifens nicht zu beeinflussen.Eine direkte bronchokonstriktorische Wirkung ist somit zu verneinen.Da das Thiopental als potentieller Histaminliberator gilt (5),wurde seine Wirkung auf die mit Histaminhydroclorid kontrahierte Bronchialmuskulatur getestet.Hier ergibt sich überaschenderweise eine starke,dosisabhängige Erschlaffung des erhöhten Tonus.Die nachfolgende,längerdauernde Depression der Kontraktilität weist auf einen nicht sofort reversiblen Eingriff in den kontraktilen Apparat hin.Die klinisch zweifelsfrei beobachteten Fälle von Bronchokonstriktion während der Narkoseeinleitung mit Thiopental sind wohl eher durch zu flache Narkose bei Unterdosierung als durch bronchokonstriktorische Eigenwirkung des Thiopentals bedingt.In hoher Dosierung jedenfalls kann selbst eine histamininduzierte Bronchokonstriktion durchbrochen werden.Solch hohe Dosierungen des Thiopentals sind in letzter Zeit in anderer Indikation im Gespräch (38). Unter diesen Voraussetzungen dürfte die Meinung,daß Thiopental bei Asthmatikern kontraindiziert ist,nicht aufrechterhalten werden können (28).

Ketamin wird von verschiedenen Arbeitsgruppen zur Narkose empfohlen (8,16,19,26,45).Allerdings besteht hierbei Unklarheit welchen Anteil ein direkter Effekt von Ketamin auf die Bronchialmuskulatur hat.Die vorliegenden Ergebnisse zeigen,daß der Ruhetonus nicht beeinflußt wird,wohl aber die histamininduzierte Bronchokonstriktion direkt dosisabhängig relaxiert wird.Diese zuverlässige bronchodilatatorische Wirkung am aktivierten Bronchial-

muskelstreifen bestätigt die Ansicht,daß Ketamin bei Fehlen von Gegenanzeigen zur Narkose bei Patienten mit Bronchospasmus oder Disposition hierzu auch von seiner direkten Wirkung her geeignet ist.

Nur wenige Untersuchungen sagen Halothan eine bronchokonstriktorische Wirkung nach (12,30).Die vorliegende Untersuchung ergab,daß Halothan keinerlei bronchokonstriktorischen Eigeneffekt direkt am Muskel hat.Es ist im Gegenteil in der Lage sowohl Ruhetonus alsauch Carbacholkonstriktion dosisabhängig zu reduzieren.Da diese Wirkung auch nach beta-Rezeptoren-Blockade bestehen bleibt, muß ein anderer Wirkungsmechanismus für die direkte Halothanwirkung als bisher angenommen werden (23).Möglicherweise ist hierfür der von Rosenberg (36) für die quergestreifte Muskulatur angenommene Einfluß auf den Calciumeinstrom und Calciummetabolismus von Bedeutung. Die von Klide (23) in vivo am Hund festgestellte verminderte Bronchodilatation nach Halothan bei beta-Rezeproren-Blockade scheint für die menschliche Bronchialmuskulatur nicht zu bestehen.

Für Enflurane besteht hinsichtlich seiner Wirkung auf den Bronchomotorentonus keine einhellige Meinung (14, 15,29).Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit beweisen für Enflurane einen eindeutigen,dosisabhängigen bronchodilatatorischen Effekt auf Ruhetonus und Carbacholkonstriktion.Somit dürften keine Bedenken gegen die Anwendung von Enflurane bei Patienten mit Neigung zu Bronchokonstriktion bestehen,zumindest was den direkten Angriff an der Bronchialmuskulatur angeht.Allerdings zeigt der Vergleich der bronchodilatatorischen Potenz von Halothan und Enflurane unter Berücksichtigung der "Minimalen Alveolären Konzentration",daß Halothan den stärkeren

Effekt ausübt.Halothan und Enflurane deprimieren die Kontraktionskraft,die bei der Depolarisationskontraktion entwickelt werden kann.Verglichen mit der Depression durch Dehydrobenzperidol und Thiopental (70 % bzw. 80 % Depression) erscheint dieser Effekt für die volatilen Anaesthetika eher gering (circa 25 % Depression). Nach Entfernung von Halothan und Enflurane aus dem Organbad ist die Depression der Kontraktilität des Muskelstreifens sofort reversibel.Es sollte nach Möglichkeit dem Halothan der Vorzug - selbstverständlich unter Berücksichtigung aller anderer Umstände - gegeben werden,da die für eine starke Bronchodilatation notwendigen Konzentrationen eher erreichbar und für den Patienten tolerabel als beim Enflurane sein dürften.

Z U S A M M E N F A S S U N G

1.Ein Modell zur Prüfung der Wirkung von Pharmaka auf menschliche Bronchialmuskulatur in vitro wird dargestellt.

2.Die Wirkung von Fentanyl,Dehydrobenzperidol,Thiopental,Ketamin,Halothan und Enflurane auf menschliche Bronchialmuskulatur wurde in vitro untersucht.

3.Während Fentanyl keinen Effekt auf Ruhetonus und Bronchokonstriktion zeigte,verminderte Dehydrobenzperidol,Thiopental und Ketamin den durch Histamin erhöhten Tonus dosisabhängig.Die Wirkung von Ketamin war sofort,die von Dehydrobenzperidol und Thiopental nach dreißig Minuten reversibel.

4.Halothan und Enflurane senkten dosisabhängig den Ruhetonus und eine carbacholinduzierte Bronchokonstriktion. Hierbei hatte Halothan,auch unter Berücksichtigung der "Minimalen Alveolären Konzentration",eine stärkere Wirkung als Enflurane.Die Blockade der beta-Rezeptoren beeinflußte den Effekt von Halothan und Enflurane nicht nachweisbar.

5.Die Ergebnisse werden auch unter klinischen Gesichtspunkten diskutiert.

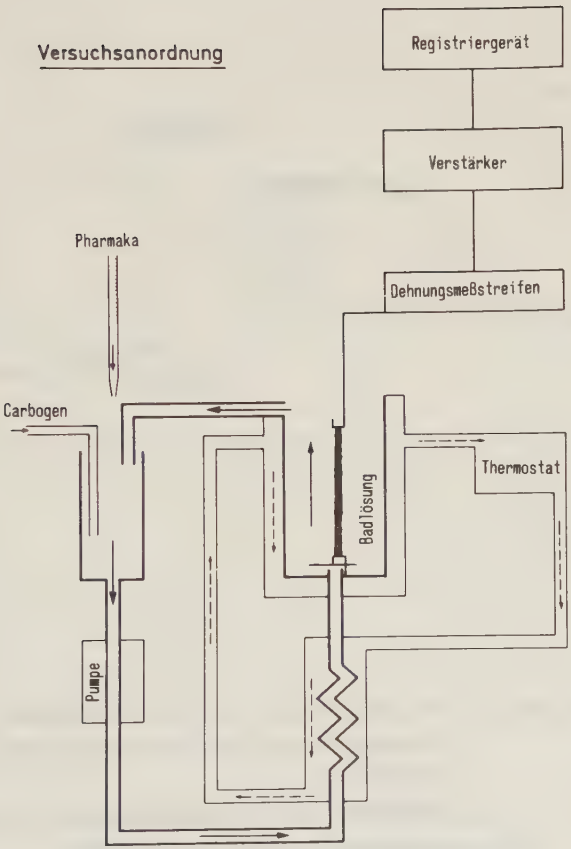

Abbildung 1 : Versuchsanordnung

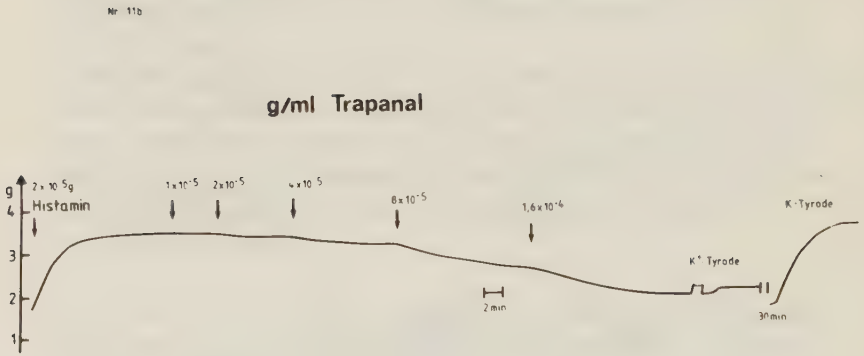

Abbildung 2: Orginalregistrierung der Wirkung von Histamin, Thiopental und Kalium-Tyrode auf die Kontraktilität
Ordinate : Spannungsänderung in Gramm
Abszisse : Zeit in Minuten

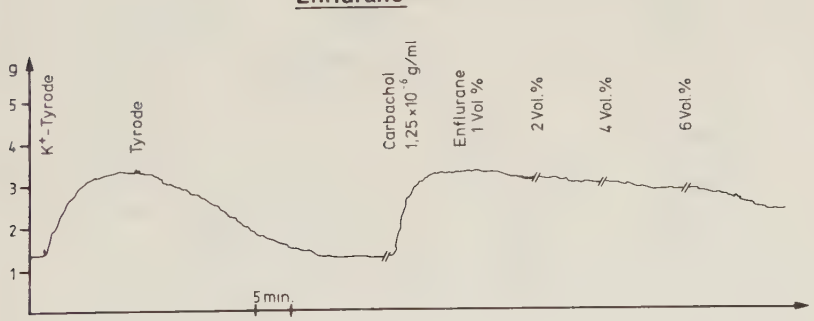

Abbildung 3: Orginalregistrierung der Wirkung von Carbachol und Enflurane auf die Kontraktilität
Ordinate :Spanunngsänderung in Gramm
Abszisse :Zeit in Minuten

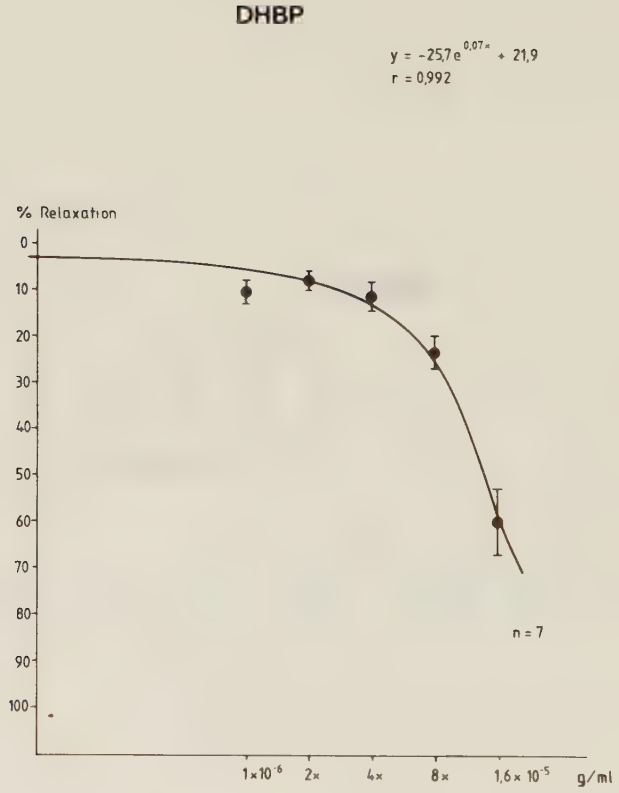

Abbildung 4 : Dosis-Wirkungskurve von Dehydrobenzperidol
Ordinate : Erschlaffung der histamininduzierten Kontraktion in Prozent
Abszisse : Dosis in Gramm pro Milliliter

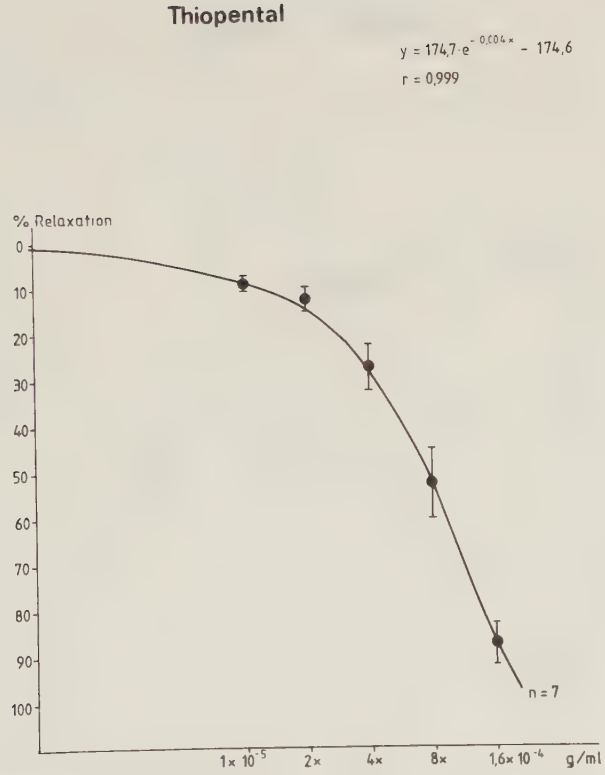

Abbildung 5 : Dosis-Wirkungskurve von Thiopental
Ordinate : Erschlaffung der histamininduzierten Kontraktion in Prozent
Abszisse : Dosis in Gramm pro Milliliter

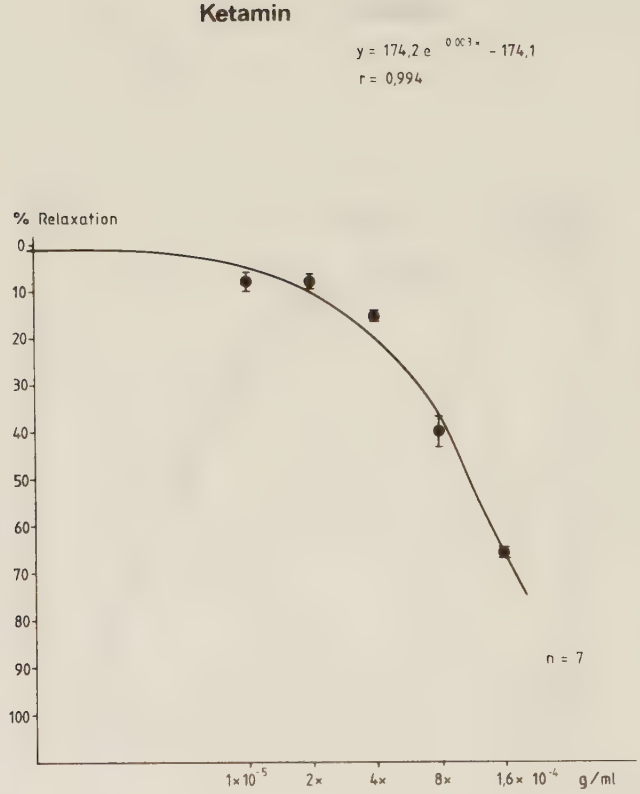

Abbildung 6 : Dosis-Wirkungskurve von Ketamin
Ordinate : Erschlaffung der histamininduzierten Kontraktion in Prozent
Abszisse : Dosis in Gramm pro Milliliter

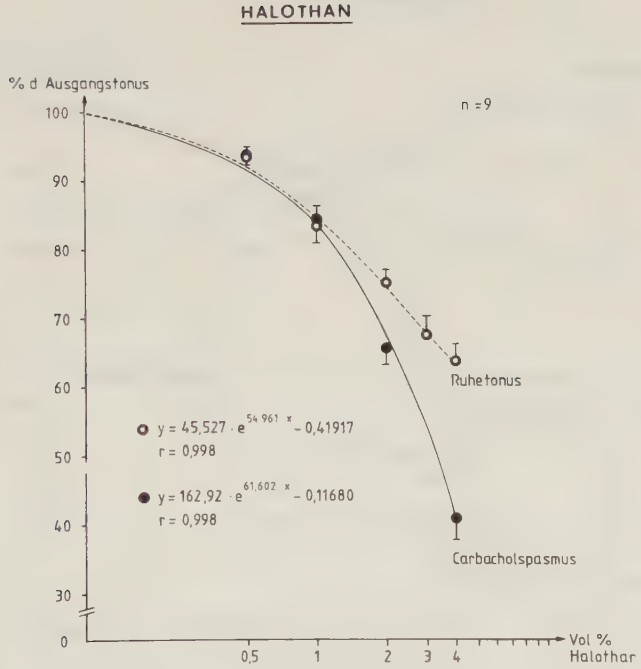

Abbildung 7: Dosis-Wirkungskurve von Halothan
Ordinate : Erschlaffung des Ausgangstonus in Prozent
Abszisse : Dosis in Volumen-Prozent

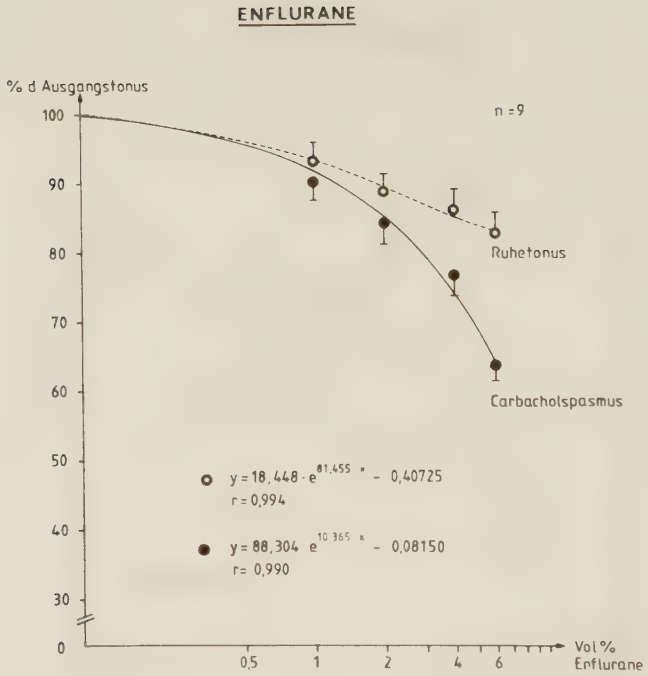

Abbildung 8: Dosis-Wirkungskurve von Enflurane
Ordinate : Erschlaffung des Ausgangstonus in Prozent
Abszisse : Dosis in Volumen-Prozent

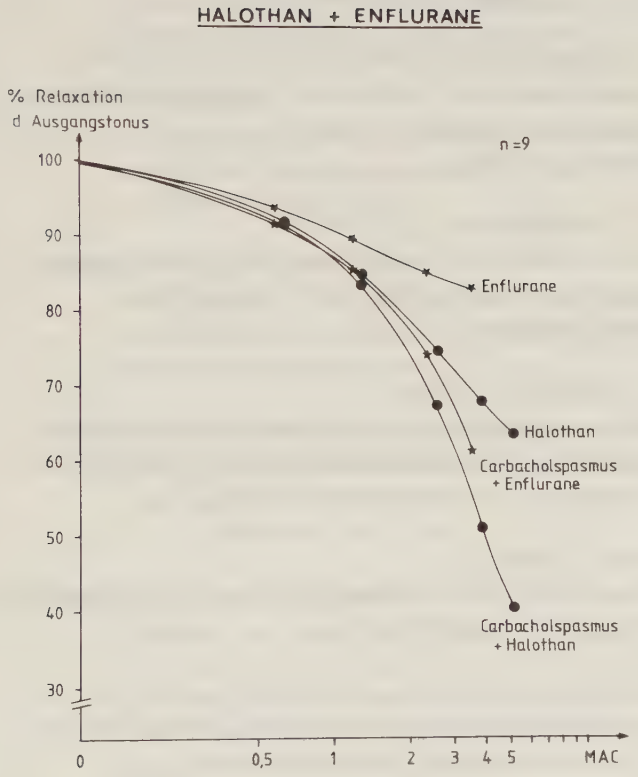

Abbildung 9: Die Wirkungen von Halothan und Enflurane unter Berücksichtigung der "Minimalen Alveolären Konzentration"
Ordinate : Erschlaffung des Ausgangstonus in Prozent
Abszisse : "Minimale Alveoläre Konzentration"

7 .LITERRATURVERZEICHNIS

1) ABAIJAN,J.,BRAZELL,E.H.,DENTE,G.A. et al., (1959)
Experience with halothane (Fluothane) in more than five thausend cases.
JAMA,171,535.

2) ADRIANI,J.,ROVENSTINE,E.A.,(1943).
The effect of anesthetic drugs upon bronchi and bronchioles of excised lung tissue.
Anesthesiology,4,253.

3) APPIANI,L.,BERTI,F.,(1966).
Sulla presumta azione bronchoconstittice del Fentanyl citratio,sperimentazione farmacologica
Anestesia e Rianimazione,5,309.

4) AVIADO,D.M.,(1975).
Regulation of bronchomotor tone during anesthesia.
Anesthesiology,42,1,68.

5) BENZER,H.,FREY,R.,HÜGIN,W.,MAYRHOFER,O.,(1977).
Lehrbuch der Anaesthesiologie,Reanimation und Intensivtherapie,Springer,Berlin.

6) BENZER,H.,MUHAR,F.,FALL,H.,(1966).
Zur Frage der bronchokonstriktorischen Wirkung von Fentanyl:Untersuchungen im Ganzkörperplethys-mographen.
Anaesthesist,17,10,321.

7) BERGMANN,H., (1966).
Neuroleptanalgesie - Klinik und Fortschritte.
3. Bremer NLA-Symposion,219,Schattauer,Stuttgart.

8) BETTS,E.K.,PARKIN,L.E.,(1971).
Use of ketamine in an asthmatic child:a case report
Anesthesia and Analgesia,50,3,420.

9) BÖCKERS,H.,(1979).
TTC-Reduktionsaktivität von Alveolarmakrophagen
unter dem Einfluß von Halothan und Lachgas.
Anaesthesist,28,115.

10) BRAKENSIEK,A.L.,BERGMANN,N.A.,(1965).
The effects of halothane and atropine on total
respiratory resistance in anesthestized man.
Anesthesiology,26,778.

11) BURSTEIN,C.L.,ROVENSTINE,E.A.,(1938).
Laryngo- and bronchospasm by some barbituric
anesthetics in cats.
J. of Pharmacology,63,42.

12) CAUJOLLE,F.,PHAM-HUU-CHANN,(1966).
Effects des èerosols de bromo2chloro2trifluoro
111 èthane (Halothan) et de 1 èther oxyde mixte
de mêthyle et de difluoro11dichloro22èthyle
(Methoxyflurane) sur les poumons isolès de cobaye.
Med.Pharmacol.Exp.,15,419.

13) CHACHAJ,W.,MALOLEPSZY,J.,SUCHNICKA,R.,ZAGROBELNY,Z.(1969).
Action of dehydrobenzperidol in severe asthma
status with iatrogenic circulation disturbances.
Clinc of Internal Diseases,MA,Wrozlow.

14) COLGAN,F.J.,(1965).
Performance of lungs and bonchi during
inhalaton anesthesia.
Anesthesiology,26,778.

15) COON,R.L.,KAMPINE,J.P.,(1975).
Hypocapnic bronchoconstriction and
inhalation anesthetics
Anesthesiology,43,6,635.

16) CORSSEN,G.,GUITIERREZ,J.,REVES,G.J.,HUBER,F.C.,(1972).
Ketamine in anesthetic management of
asthmatic patients.
Anestesia and Analgesia,51,4,588.

17) DOBKIN,A.B.,LEE,P.K.,BYLES,P.H.,(1965).
Neuroleptanalgesics :2.Laboratory evaluation
of combination of analgesics and neuroleptics
with nitrous oxid.
Can.Anesth.Soc.J.,12,39.

18) FJALLAND,B.,BOECK,V.,(1978).
Neuroleptic blockade of the effect of various
neurotransmitter substances.
Acta Pharmacol.Toxicol.(KBH),43,3,206.

19) FISHER,M.,(1977).
Ketamine hydrchloride in severe bronchospasm.
Anesthesia,32,771.

20) FLETCHER,S.W.,FLAKE,W.ALPER,H.M.,(1968).
The actions of general anesthetic agents of
tracheal smooth muscle.
Anesthesiology,29,3,517.

21) GION,H.,SAIDMAN,L.J.,(1971).
The minimum alveolar concentration of
Enflurane in man.
Anesthesiology,35,4,361.

22) HUBER,F.C.,REVES,J.G.,GUITIERREZ,J. et al.,(1972).
Ketamine,its effct on airway resistance in man.
Southern Med.J.,65,1176.

23) KLIDE,A.M.,AVIADO,D.M.,(1967).
Mechanism for reduction in pulmonary resistance
induced by halothane.
J.Pharmacol.Exp.Therap.,158,1,28.

24) Leuschner,A.,STÖCKER,L.,(1969).
Untersuchungen des Strömungswiderstandes in den
Atemwegen nach intramuskulärer Applikation von
Dehydrobenzperidol,Fentanyl und Thalamonal beim
Menschen.Neue klinische Aspekte der NLA.
4.Internationales NLA-Symposion Bremen 1969,
Schattauer 1970.

25) LOWRY,C.J.,FIELDEN,B.P.,(1976).
Bronchospasm associated with Enflurane exposure
three case reports.
Anesth.Intensiv Care,4,254.

26) LUNDY,P.M.,GOWDDEY,C.W.,COLHOUN,E.H.,(1974).
Tracheal smooth muscle relaxant effect of ketamine.
Br,J.Anesth.,46,333.

27) LUNDY,P.M.,GOWDDEY,C.W.,COLHOUN,E.H.,(1975).
Furcher experimental evidence for smooth muscle
depressant effect of ketamine.
Arch. Int.Pharmacodyn.Ther.,216,1,57.

28) MAYRHOFER,O.,(1954).
Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung
einiger zu Narkosezwecken gebräuchlicher Barbiturate
auf die Bronchialmuskulatur.
Anaesthesist,3,3,105.

29) Mc ASLAN,C.,MIMA,M.,NORDEN,J.,NORLANDER,O.(1971).
Effects of halothane and methoxyfluran on pulmonary resistance to gas flow during lung bypass.
Scand.J.Thor.Cardiovasc.Surg.,5,193.

30) MELOCHE,R.,NORLANDER,O.,NORDEN,J.,HERZOG,P.,(1969).
Effects of carbon dioxide and halothane on compliance and pulmonary resistance during cardiopulmonary bypass.
Scand.J.Thor.Cardiovasc.Surg.,3,69.

31) MORR-STRATHMANN,U.,(1976).
Die Beeinflussung physiologischer Atemgrößen durch Ethrane und Halothan.
Anaesth.Wiederbeleb.,99,111.

32) NUNN,J.F.,(1977).
Applied respiratory pkysiology.
2nd Edition,London-Boston,Chapter 1,10

33) PATTERSON,R.W.,SULLIVAN,S.F.,MALM,C.R.,BOWMAN,F.,
PAPPER,E.M.,(1968).

34) ROLLY,G.,MALCOLM-THOMAS,B.,(1977).
Influence of enflurane on airway resistance and lung elastance - Comparison with halothane,enflurane selected proceedings from the Sixth World Congress of Anesthesiology Mexico City 1976.
Exerpta Medica 34.

35) ROQUEBERT,J.,CANELLAS,J.,DUMARTIN,A.,QUINTARD,B.,(1966).
Inhibition des recepteurs adrenergiques beta bronchiques du cobaye par quelques analgesiques narcotiques.
Compt.rend.Seanc.Soc.Bio.,160,1560.

36) ROSENBERG,H.,(1979).
Sites and mechanisms of action of halothane on skeletal muscle function in vitro.
Anesthesiology,50,331.

37) RÜGHEIMER,E.,HIMMLER,J.,GREINER,K.(1974).
Einfluß von Ethrane auf die Atmung.
Anaesth.Wiederbeleb.,84,186.

38) SAFAR,P. (1977).
Advances in cardiopulmonary resuscitation.
Chapter 27-29,Springer,New York.

39) SAIDMAN,L.J.,EGER,E.J.,MUNSON,E.S.,BABAD,A.A,MUALLEM,M.,(1967)
Minimum Alveolar Concentrations of methoxyflurane, halothane,ether and cyclopropane in man : Correlation with theories of anesthesia.
Anesthesiology,28,6,994.

40) SHNIDER,S.M.,PAPPER,E.M.,(1961).
Anesthesia for the asthmatic patient.
Anesthesiology,22,886.

41) SPILKER,B.,MINATOYA,H.,(1975).
The role of bronchoconstrictors in evaluation smooth muscle relaxant activity.
Arch.Int.Pharmacodyn.Ther.,217,2,201.

42) STEPHEN,N.,KEPES,E.R.,ARKINS,R.E. et al.,(1971).
Ketamin and the airway.
N.Y.State J.Med.,71,355.

43) TRABER,D.L.,WILSON,R.D.,PRIAMO,L.L.,(1971).
The effect of alpha-adrenergic blockade of the cardiopulmonary response to ketamine.
Anesth.Analg.(Clev.),50,737.

44) VAN ROSSUM,J.M.,(1963).
Cumulative dose-response Curves II.
Arch.Int.Pharmacodyn.,143,3,4.

45) WANNA,H.T.,GERGIS,C.W.,(1978).
Procaine,Lidocaine and Ketamine inhibit histamin-induced contracture of guinea pig tracheal smooth muscle in vitro.
Anesthesia and Analgesia,57,25.

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

1.Versuchsanordnung

2.Orginalregistrierung:Wirkung von Histamin,Thiopental
und Kaliumtyrode auf die Kontraktilität

3.Orginalregistrierung: Wirkung von Carbachol und
Enflurane auf die Kontraktilität

4.Dosis-Wirkungskurve von Dehydrobenzperidol

5.Dosis-Wirkungskurve von Thiopental

6.Dosis-Wirkungskurve von Ketamin

7.Dosis-Wirkungskurve von Halothan

8.Dosis-Wirkungskurve von Enflurane

9.Die Wirkungen von Halothan und Enflurane unter be-
rücksichtigung der "Minimalen Alveolären Konzentration"

Herrn Professor Dr.med.K.H.Weis danke ich für die Überlassung des Themas und seine wertvolle Unterstützung.

Herrn Professor Dr.med.Th.Hockerts danke ich dafür, daß er die Durchführung dieser Arbeit im Labor der Chirurgischen Universitätsklinik ermöglichte und das Korreferat übernahm.

L E B E S L A U F

Name	: Wulf Holger Skrobek
Geburtsdatum	: 18.7.1950
Geburtsort	: Dresden
Eltern	: Dr.med.Wolfgang Skrobek Mechthild Skrobek geb.Friedrich
Volksschule	: 1957 -1961 in Dresden,Stralsund,Remscheid
Gymnasium	: 1961 -1969 in Remscheid und Wuppertal
Reifeprüfung	: 12.6.69 Carl-Duisberg-Gymnasium
Studium	: ab WS 69/70 Psychologie in Würzburg ab WS 71/72 Humanmedizin
Approbation	:19.10.77
Weiterbildung	: Ab 1.2.78 am Institut für Anaesthesiologie der Universität Würzburg

Seit dem 8.3.1974 bin ich mit der Apothekerin Ilka Skrobek,geb.Heidrich verheiratet;unsere Kinder Christian,Lennart und Julia wurden 1975, 1977 und 1979 geboren.

Wulf Skrobek

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80